ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel: (+44-171) 418 8400 Fax: (+44-171) 418 8416
E_Mail: mail@emea.eudra.org http://www.eudra.org/emea.html

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo	Quantità per ml
insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*)	100 U

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile, in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile contenente una cartuccia da 3 ml.
Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile, costituita da un 25% di insulina lispro [(Lys (B28). Pro (B29)] analogo dell'insulina umana, originato da rDNA) e da un 75% di sospensione di insulina lispro protamina aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix25 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix25 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix25 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix25 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix25 è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix25 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (NPL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano (insulina NPH).

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix25 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog Mix25 potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta2-stimolanti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 100 U/ml Pen.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di insulina lispro in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

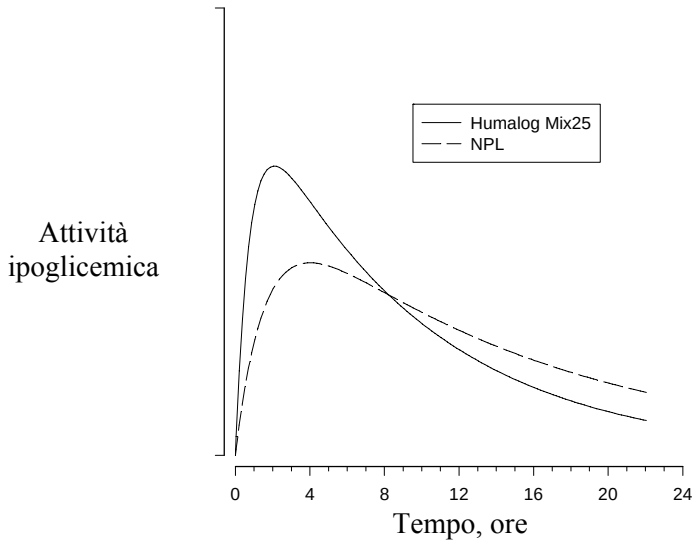
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia). Codice ATC: A10A.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, NPL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano (insulina NPH). I profili farmacodinamici di Humalog Mix25 e NPL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix25 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedi paragrafo 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni cartuccia contiene insulina lispro ed i seguenti eccipienti:
Protamina solfato (0,28 mg/ml), m-cresolo distillato (1,76 mg/ml), fenolo (0,80 mg/ml), glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H2O, zinco ossido, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix25 con le altre insuline non è stata studiata.

6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la penna, 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Non utilizzare il prodotto oltre questo periodo. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint Tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

5 penne Humalog Mix25 100 U/ml Pen da 3 ml

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

1. Controllare Humalog Mix25 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuoverne prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

(a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.

(d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.

(e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

4. Regolazione della dose.

(a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

b) <u>Istruzioni per l'iniezione di una dose</u>

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.

6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.

   La penna pre-riempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.

9. Rimettere il cappuccio alla penna.

10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

c) <u>Miscelazione di insuline</u>

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo	Quantità per ml
insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*)	100 U

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile, in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile contenente una cartuccia da 3 ml.
Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile, costituita da un 50% di insulina lispro [(Lys (B28). Pro (B29)] analogo dell'insulina umana, originato da rDNA) e da un 50% di sospensione di insulina lispro protamina aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix50 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix50 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix50 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix50 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix50 è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (NPL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano (insulina NPH).

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix50 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog Mix50 potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta2-stimolanti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50 100 U/ml Pen.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di insulina lispro in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

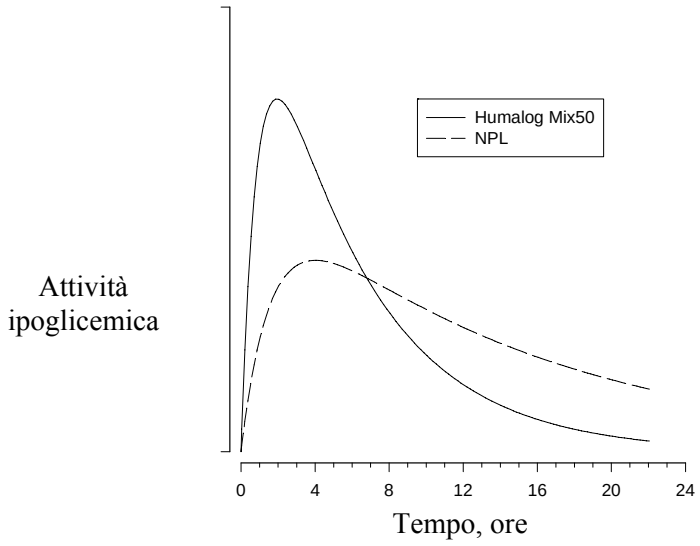
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia). Codice ATC: A10A.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, NPL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano (insulina NPH). I profili farmacodinamici di Humalog Mix50 e NPL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix50 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedi paragrafo 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni cartuccia contiene insulina lispro ed i seguenti eccipienti:
Protamina solfato (0,19 mg/ml), m-cresolo distillato (2,20 mg/ml), fenolo (1,00 mg/ml), glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H2O, zinco ossido, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix50 con le altre insuline non è stata studiata.

6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la penna, 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Non utilizzare il prodotto oltre questo periodo. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint Tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

5 penne Humalog Mix50 100 U/ml Pen da 3 ml

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

1. Controllare Humalog Mix50 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuoverne prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

(a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.

(d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.

(e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

4. Regolazione della dose.

(a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

b) <u>Istruzioni per l'iniezione di una dose</u>

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.

6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.

   La penna pre-riempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.

9. Rimettere il cappuccio alla penna.

10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

c) <u>Miscelazione di insuline</u>

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog NPL 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo	Quantità per ml
insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*)	100 U

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile, in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile contenente una cartuccia da 3 ml.
Humalog NPL è una sospensione bianca, sterile, di insulina lispro [(Lys (B28). Pro (B29)] analogo dell'insulina umana, originato da rDNA) cristallizzata con protamina solfato ed aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog NPL è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog NPL può essere somministrato insieme ad Humalog. Humalog NPL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog NPL deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog NPL è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog NPL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano (insulina NPH). La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog NPL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

In nessun caso Humalog NPL deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog NPL potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta2-stimolanti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog NPL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog NPL 100 U/ml Pen.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di insulina lispro in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10A.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog NPL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano (insulina NPH).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Humalog NPL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni cartuccia contiene insulina lispro ed i seguenti eccipienti:
Protamina solfato (0,38 mg/ml), m-cresolo distillato (1,76 mg/ml), fenolo (0,80 mg/ml), glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H_2O, zinco ossido, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog NPL con le altre insuline non è stata studiata.

6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la penna, 21 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Non utilizzare il prodotto oltre questo periodo. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint Tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

5 penne Humalog NPL 100 U/ml Pen da 3 ml

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

1. Controllare Humalog NPL 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovere prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

(a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.

(d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.

(e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

4. Regolazione della dose.

(a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

b) <u>Istruzioni per l'iniezione di una dose</u>

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.

6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.

   La penna pre-riempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.

9. Rimettere il cappuccio alla penna.

10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

c) <u>Miscelazione di insuline</u>

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE
E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttori responsabili del rilascio dei lotti di fabbricazione

Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 12 Maggio 1997 dall'Agenzia del Farmaco, Francia.

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 31 Luglio 1997 dal Ministero della Sanità, Spagna.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica rinnovabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

ETICHETTA

Lilly

Humalog Mix25 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

3 ml (3,5 mg/ml)

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina

Per uso sottocutaneo

[*license number*]

Data di scadenza / Lotto n°

ASTUCCIO

Lilly

[*license number*]

5 penne da 3 ml

Humalog Mix25 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

(3,5 mg/ml)

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina

(originata da DNA ricombinante)

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero).

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini.

Sospensione iniettabile per uso sottocutaneo.

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico·$7H_20$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

Data di scadenza / Lotto n°

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

ETICHETTA

Lilly

Humalog Mix50 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

3 ml (3,5 mg/ml)

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina

Per uso sottocutaneo

[*license number*]

Data di scadenza / Lotto n°

ASTUCCIO

Lilly

[*license number*]

5 penne da 3 ml

Humalog Mix50 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

(3,5 mg/ml)

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina

(originata da DNA ricombinante)

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero).

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini.

Sospensione iniettabile per uso sottocutaneo.

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico·$7H_20$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

Data di scadenza / Lotto n°

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

ETICHETTA

Lilly

Humalog NPL 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

3 ml (3,5 mg/ml)

Sospensione di insulina lispro protamina

Per uso sottocutaneo

[*license number*]

Data di scadenza / Lotto n°

ASTUCCIO

Lilly

[*license number*]

5 penne da 3 ml

Humalog NPL 100 U/ml Pen

Sospensione iniettabile

(3,5 mg/ml)

Sospensione di insulina lispro protamina

(originata da DNA ricombinante)

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero).

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Una volta in uso le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Le penne in uso devono essere conservate al di sotto dei 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini.

Sospensione iniettabile per uso sottocutaneo.

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico·$7H_20$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

Data di scadenza / Lotto n°

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo

Humalog Mix25 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile
(Insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su Humalog Mix25 100 U/ml Pen

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog Mix25 100 U/ml Pen. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog Mix25 100 U/ml Pen che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog Mix25 100 U/ml Pen.

Cosa é Humalog Mix25 100 U/ml Pen?

Questo medicinale si chiama Humalog Mix25 100 U/ml Pen. Esso è una sospensione premiscelata per iniezione sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 Pen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 Pen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata. Di norma dovete iniettarvi Humalog Mix25 Pen entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile e ogni Humalog Mix25 Pen contiene 300 unità (3 millilitri).
Humalog Mix25 Pen contenuto nella vostra penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix25 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non potete riutilizzarla.

Humalog Mix25 contiene inoltre i seguenti eccipienti: protamina solfato, m-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico·7H2O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog Mix25 100 U/ml Pen corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.

L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": essa é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog Mix25 100 U/ml Pen é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

Perché dovete usare Humalog Mix25?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzato per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina rapida.

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog Mix25 così come quello di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi Humalog Mix25

Quando non assumere/usare Humalog Mix25

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog Mix25 e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande è SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta2-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Guida di autoveicoli ed uso di macchinari

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

Istruzioni per l'uso di Humalog Mix25

Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non somministratevi il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix25 100 U/ml Pen

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consultate il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Leggete le istruzioni su come usare la vostra penna per insulina pre-riempita e seguitele scrupolosamente. Di seguito riportiamo alcuni punti importanti.

- Usate sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).

- Eliminate eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste inla penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix25

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate accuratamente la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool; quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi è stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate per 5 secondi l'ago nella cute per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

Dopo l'iniezione

- Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione vi consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. Non condividete con altri i vostri aghi. Non condividete con altri la vostra penna. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive

- Ogni volta che usate una penna dovete utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, eliminate eventuali bolle d'aria. Potete accertarvi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non miscelate altre insuline nella vostra penna. Una volta che la penna è vuota, non riutilizzatela. Per favore sbarazzatevene con oculatezza. Il vostro farmacista, o il personale del centro antidiabetico vi diranno come fare.

Emergenze e sovradosaggi

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso perdiate la penna o questa risulti danneggiata.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero.

Possibili effetti collaterali durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (poco zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- caduta della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritenete che Humalog Mix25 vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia (modificazioni dello spessore della cute)

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.

Come conservare Humalog Mix25 100 U/ml Pen

Conservate la penna in frigorifero a 2°C - 8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce del sole. Non congelatela. Conservate a temperatura ambiente (al di sotto dei 30°C) la penna che state utilizzando per un periodo fino a 28 giorni. Non conservate in frigorifero la penna che state usando. Conservate la medicina fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.

Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

Data di revisione di questo foglio illustrativo

Nota: il manuale per l'utilizzatore sarà stampato sul retro del foglio illustrativo. Eccezione: i fogli multi-lingue, che necessitano di un manuale per l'utilizzatore come opuscolo separato a causa dei limiti di spazio.

MANUALE PER L'UTILIZZATORE

Lilly

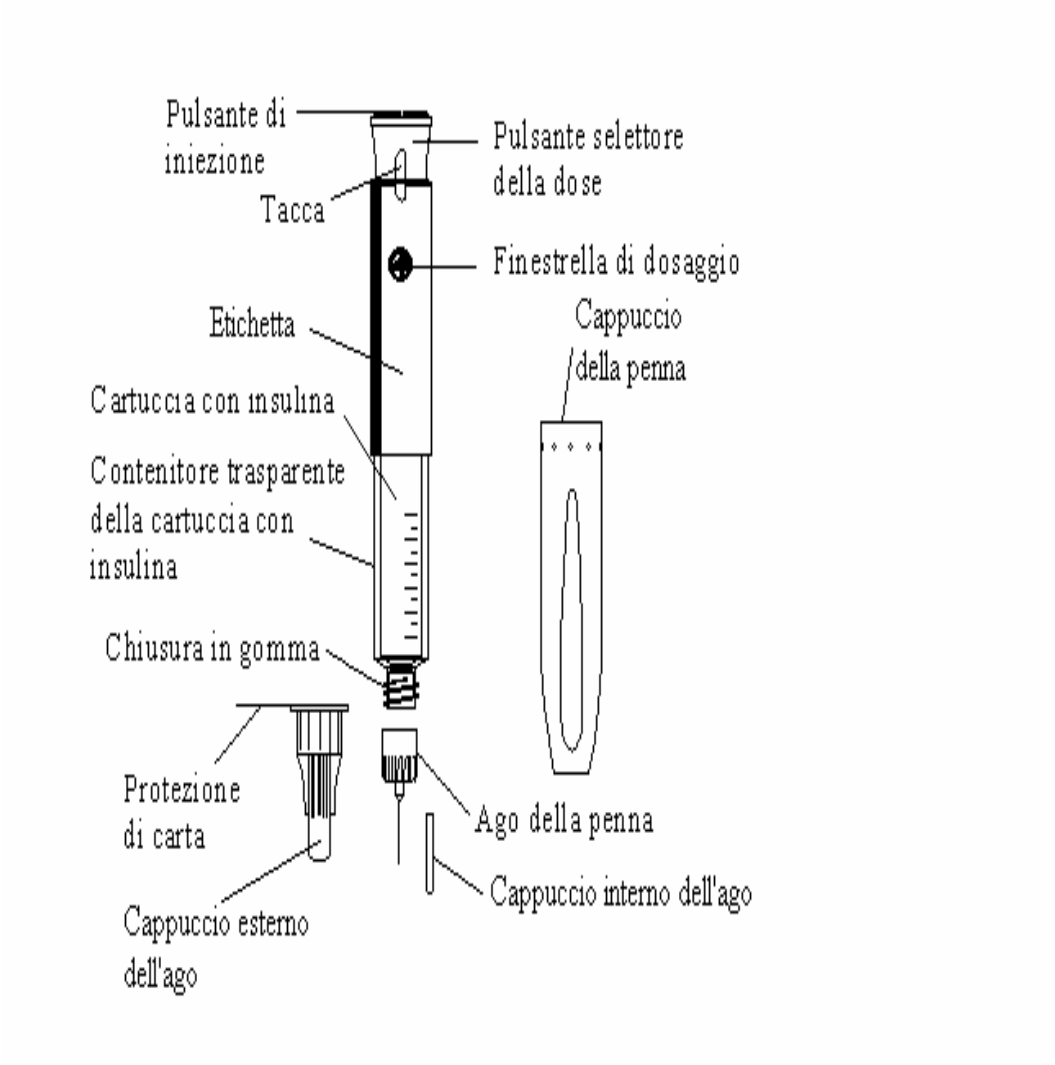
Istruzioni per l'uso

Leggete e seguite attentamente le seguenti istruzioni: la loro mancata osservanza può comportare una selezione inaccurata della dose di insulina.

Caratteristiche della penna

- Dispositivo a penna pre-riempito, multidose, contenente 300 unità di insulina
- Consente di somministrare fino a 60 unità di insulina per ogni dose, con incrementi unitari
- Di facile impiego, compatto

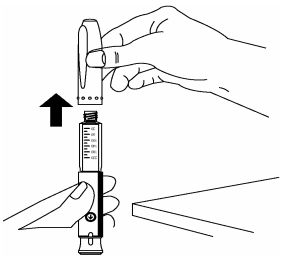
Componenti della penna



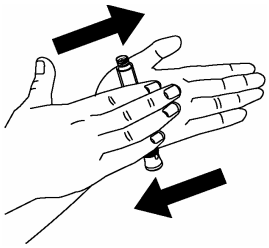
I. Preparazione della dose

1. Togliete il cappuccio dalla penna.

2. Controllate la penna preriempita per assicurarvi che essa contenga il tipo di insulina che vi è stato prescritto.

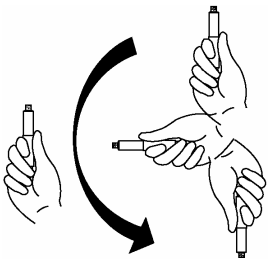


3. Se state usando le sospensioni di insulina (con aspetto torbido), ruotate la penna avanti e indietro tra i palmi delle mani per 10 volte.



4. Di seguito, capovolgete la penna su e giù per 10 volte fino a che l'insulina risulta uniformemente mescolata.

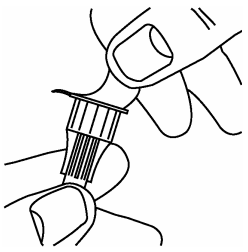
   Le cartucce contenenti le sospensioni di insulina con aspetto torbido sono provviste di una piccola biglia che agevola il mescolamento.



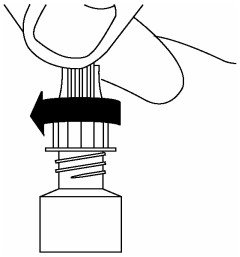
Inserimento dell'ago sulla penna.

1. Usate un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità della penna.

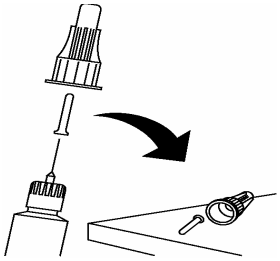
2. Rimuovete la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio.



3. Avvitate in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto.



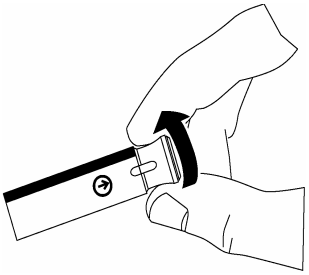
4. Tenete la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovetene prima il cappuccio esterno e poi quello interno. Conservate il cappuccio esterno dell'ago per la sua rimozione dalla penna.



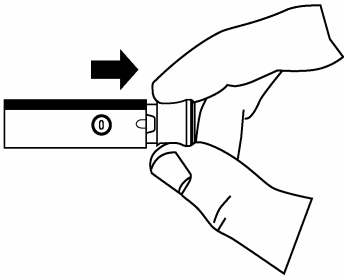
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.

Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

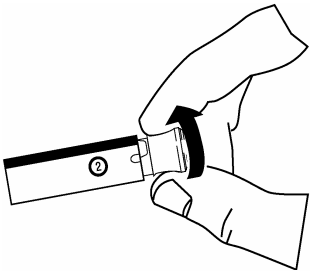
1. La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente la tacca o la si vede allineata.



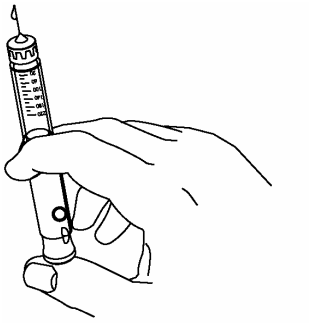
2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un “2” non appare nella finestrella di dosaggio.



4. Tenete la penna con l’ago rivolto verso l’alto e picchiettate delicatamente con il vostro dito sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d’aria presente risalga in superficie. Premete il pulsante di iniezione completamente e mantenete tale pressione per alcuni secondi. Ad indicare che il caricamento è terminato avvertirete o sentirete uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell’ago. Se l’insulina non appare, ripetete le operazioni sopra descritte fino alla comparsa dell’insulina.



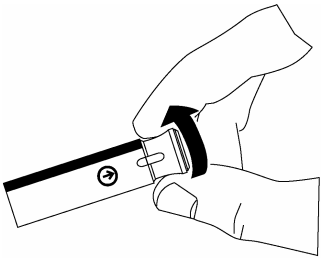
- Caricate sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ogni iniezione. Il mancato caricamento della penna può dare luogo alla selezione di una dose non adeguata.

II. Regolazione della dose

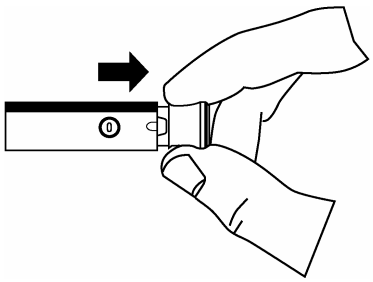
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.

- Non premete il pulsante di iniezione mentre state selezionando la vostra dose.

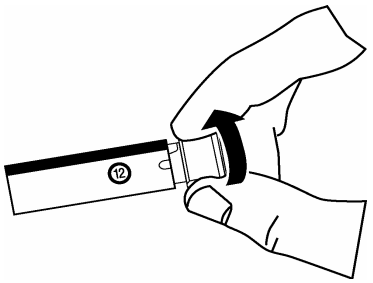
1. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente uno scatto o si vede la tacca allineata.



2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno “0” appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose appare nella finestrella di dosaggio. Se selezionate una dose eccessiva, ruotate indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta appare nella finestrella di dosaggio.



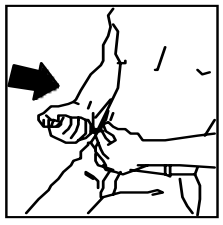
Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità di insulina rimaste nella cartuccia.

La mancata osservanza di queste istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.

III. Iniezione della dose

- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.*****

1. Lavatevi le mani e disinfettate la cute. Seguite la tecnica di iniezione consigliata dal vostro medico. Iniettatevi l’insulina premendo completamente il pulsante di iniezione e tenetelo premuto per 5 secondi prima di rimuovere l’ago dalla cute.



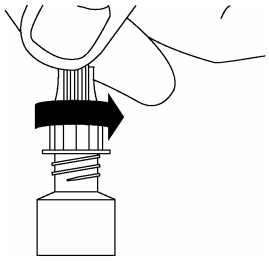
Dopo che vi siete iniettati la dose, nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔).

Ad indicare che l’iniezione è stata effettuata avvertirete o sentirete uno scatto.

- **Ogni volta che iniziate a premere il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.**

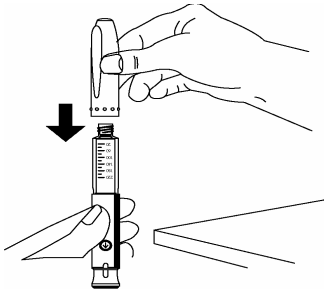
* Se avete selezionato o premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago o se l'ago è ostruito, leggete alla sezione Domande e Risposte.

2. Riposizionate il cappuccio esterno dell'ago e gettate via l'ago come vi ha insegnato il vostro medico.



3. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

4. Non conservate o non gettate la penna con l'ago inserito.



5. Iniezioni successive

Prima di usare nuovamente la penna, controllate sempre che il pulsante di iniezione sia completamente premuto e che la freccia sia visibile nella finestrella di dosaggio. Quindi procedete come descritto nella Preparazione della dose, nella Regolazione della dose e nell'Iniezione della dose.

- Usate sempre un ago nuovo per ogni iniezione.

Domande e Risposte

PROBLEMA	AZIONE
Avete selezionato una dose e premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago oppure l'insulina non fuoriesce dall'ago.	Per ottenere un dose adeguata dovete: - inserire un ago nuovo - premere completamente il pulsante di iniezione (anche se uno "0" appare nella finestrella di dosaggio) fino a quando nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔). - caricare la penna
Avete selezionato una dose errata (insufficiente od eccessiva).	Se non avete premuto il pulsante di iniezione, ruotate il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose. Se avete premuto il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.
Non riuscite a valutare la quantità di insulina rimasta nella cartuccia.	Tenete la penna con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione (la distanza tra ogni linea corrisponde a 20 unità) riportata sul contenitore della cartuccia di insulina indica una stima del numero di unità rimanenti. Questi numeri non devono essere utilizzati per calcolare la dose di insulina.
Non riuscite a selezionare una dose intera.	La penna vi impedirà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina che possono essere fornite dalla cartuccia. Se nella penna è rimasta una quantità di insulina inferiore ad una dose, potete: 1. Somministrarvi la quantità di insulina rimasta e poi utilizzare una nuova penna per iniettarvi la quantità di insulina mancante per completare la vostra dose; oppure 2. Somministrarvi l'intera dose utilizzando una nuova penna.
Al termine della somministrazione della dose non avvertite o sentite uno scatto.	Lo scatto al termine della somministrazione della dose dipende dalla velocità di iniezione, e può variare da un'iniezione all'altra. Per verificare che l'iniezione della dose è terminata, controllate l'effettiva comparsa di un diamante (◆) o di una freccia (➔) nella finestrella di dosaggio.

Note importanti

- **Leggete con attenzione le istruzioni prima di usare la penna.**
- La mancata osservanza delle istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.
- Inserite l'ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.
- Non condividete con altri la vostra penna.
- I numeri riportati sul contenitore della cartuccia di insulina indicano una stima della quantità di insulina rimasta nella cartuccia. Non usate questi numeri per calcolare la vostra dose di insulina.
- Tenete la penna fuori della portata e della vista dei bambini.
- Fate riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni sulla conservazione.
- Conservate la penna al riparo da temperature troppo calde o troppo fredde e dalla luce diretta del sole. Non utilizzate l'insulina che sia stata congelata.
- Non conservate la penna con l'ago inserito su di essa. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita di insulina dalla penna, la formazione di bolle d'aria, o l'intasamento dell'ago da parte di cristalli di insulina. Utilizzate un nuovo ago per ogni iniezione.
- Sbarazzatevi della penna vuota in maniera appropriata, con l'ago disinserito.
- Portate sempre con voi una penna in più, nel caso che la vostra penna vada perduta o risulti danneggiata.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte della persona cieca o delle persone che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di qualcuno addestrato ad un uso appropriato del prodotto.
- **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve avvenire solo a seguito di una supervisione medica.**

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

España: Lilly, S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

Ireland: Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

Italia: Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

Luxembourg/Luxemburg:. Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Nederland: Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 - 60 25 800

Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600

Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: 01256 315000

Foglio Illustrativo

Humalog Mix50 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile
(Insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su Humalog Mix50 100 U/ml Pen

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog Mix50 100 U/ml Pen. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog Mix50 100 U/ml Pen che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog Mix50 100 U/ml Pen.

Cosa é Humalog Mix50 100 U/ml Pen?

Questo medicinale si chiama Humalog Mix50 100 U/ml Pen,. Esso è una sospensione premiscelata per iniezione sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata. Di norma dovete iniettarvi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile e ogni Humalog Mix50 contiene 300 unità (3 millilitri).
Humalog Mix50 contenuto nella vostra penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix50 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non potete riutilizzarla.

Humalog Mix50 contiene inoltre i seguenti eccipienti: protamina solfato, m-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico·7H2O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog Mix50 100 U/ml Pen corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.

L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": essa é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog Mix50 100 U/ml Pen é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

Perché dovete usare Humalog Mix50?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzato per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina rapida.

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog Mix50 così come quello di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi Humalog Mix50

Quando non assumere/usare Humalog Mix50

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog Mix50 e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande è SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta2-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Guida di autoveicoli ed uso di macchinari

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

Istruzioni per l'uso di Humalog Mix50

Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non somministratevi il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix50 100 U/ml Pen

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consultate il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Leggete le istruzioni su come usare la vostra penna per insulina pre-riempita e seguitele scrupolosamente. Di seguito riportiamo alcuni punti importanti.

- Usate sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).

- Eliminate eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste in la penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix50

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate accuratamente la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool; quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi è stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate per 5 secondi l'ago nella cute per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

Dopo l'iniezione

- Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione vi consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. Non condividete con altri i vostri aghi. Non condividete con altri la vostra penna. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive

- Ogni volta che usate una penna dovete utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, eliminate eventuali bolle d'aria. Potete accertarvi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non miscelate altre insuline nella vostra penna. Una volta che la penna è vuota, non riutilizzatela. Per favore sbarazzatevene con oculatezza. Il vostro farmacista, o il personale del centro antidiabetico vi diranno come fare.

Emergenze e sovradosaggi

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso perdiate la penna o questa risulti danneggiata.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero.

Possibili effetti collaterali durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (poco zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- caduta della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritenete che Humalog Mix50 vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia (modificazioni dello spessore della cute)

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.

Come conservare Humalog Mix50 100 U/ml Pen

Conservate la penna in frigorifero a 2°C - 8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelatela. Conservate a temperatura ambiente (al di sotto dei 30°C) la penna che state utilizzando per un periodo fino a 28 giorni. Non conservate in frigorifero la penna che state usando. Conservate la medicina fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.

Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

Data di revisione di questo foglio illustrativo

Nota: il manuale per l'utilizzatore sarà stampato sul retro del foglio illustrativo. Eccezione: i fogli multi-lingue, che necessitano di un manuale per l'utilizzatore come opuscolo separato a causa dei limiti di spazio.

MANUALE PER L'UTILIZZATORE

Lilly

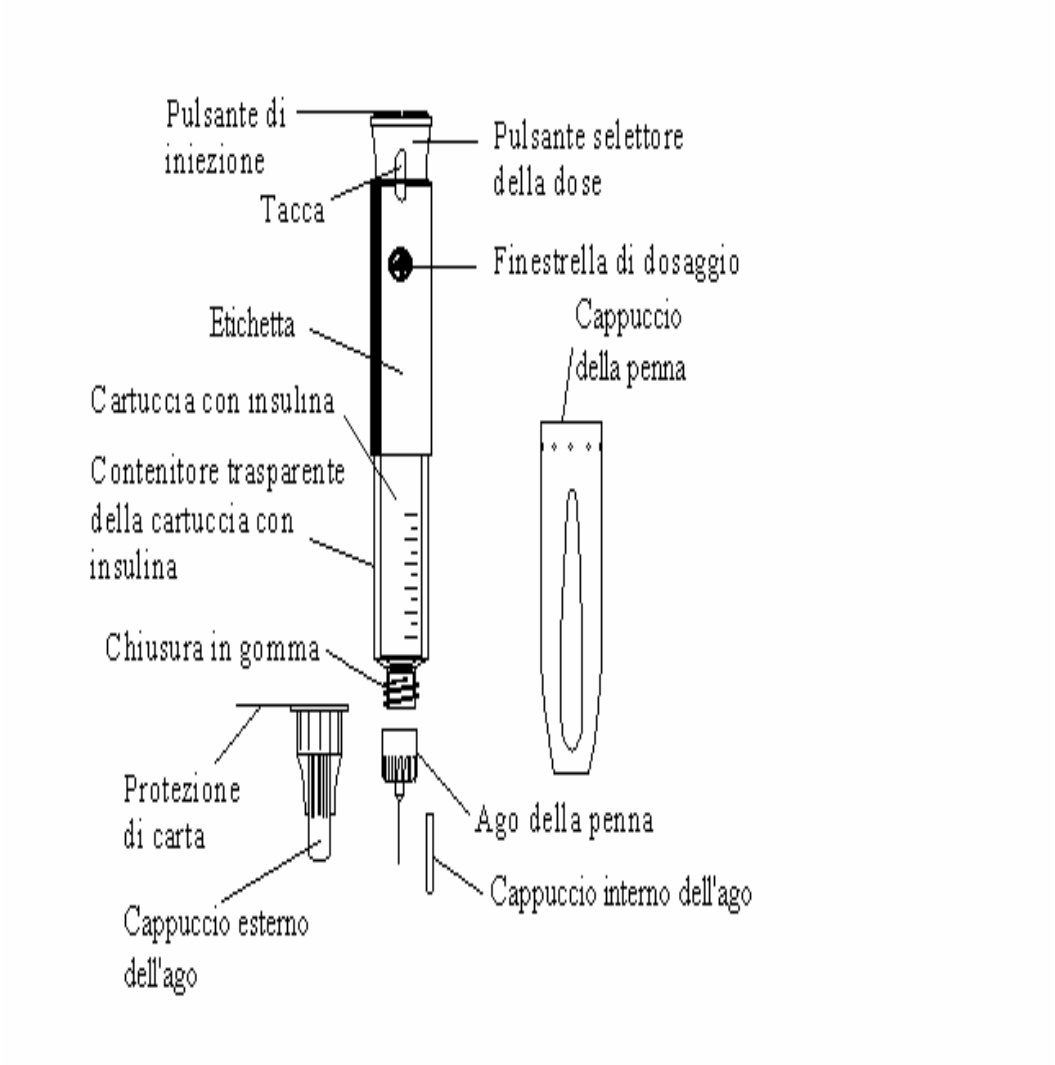
Istruzioni per l'uso

Leggete e seguite attentamente le seguenti istruzioni: la loro mancata osservanza può comportare una selezione inaccurata della dose di insulina.

Caratteristiche della penna

- Dispositivo a penna pre-riempito, multidose, contenente 300 unità di insulina
- Consente di somministrare fino a 60 unità di insulina per ogni dose, con incrementi unitari
- Di facile impiego, compatto

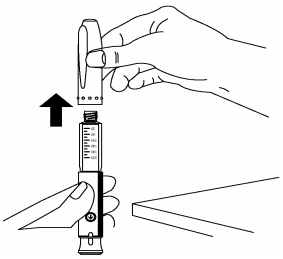
Componenti della penna



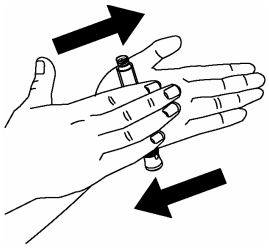
I. Preparazione della dose

1. Togliete il cappuccio dalla penna.

2. Controllate la penna preriempita per assicurarvi che essa contenga il tipo di insulina che vi è stato prescritto.

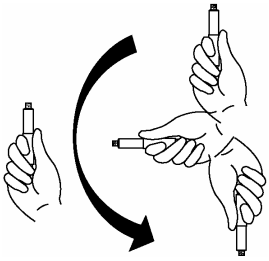


3. Se state usando le sospensioni di insulina (con aspetto torbido), ruotate la penna avanti e indietro tra i palmi delle mani per 10 volte.



4. Di seguito, capovolgete la penna su e giù per 10 volte fino a che l'insulina risulta uniformemente mescolata.

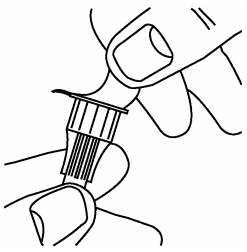
   Le cartucce contenenti le sospensioni di insulina con aspetto torbido sono provviste di una piccola biglia che agevola il mescolamento.



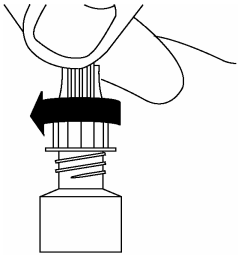
Inserimento dell'ago sulla penna.

1. Usate un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità della penna.

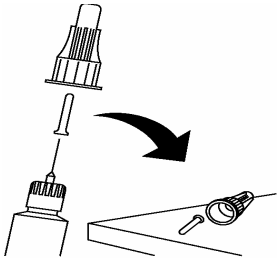
2. Rimuovete la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio.



3. Avvitate in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto.



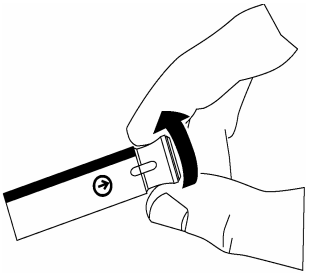
4. Tenete la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovetene prima il cappuccio esterno e poi quello interno. Conservate il cappuccio esterno dell'ago per la sua rimozione dalla penna.



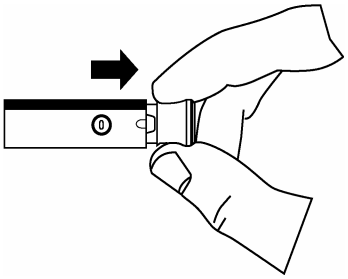
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.

Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

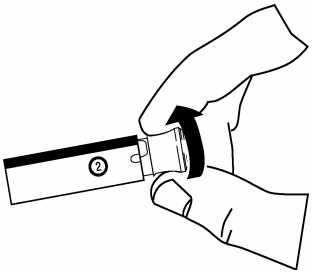
1. La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente la tacca o la si vede allineata.



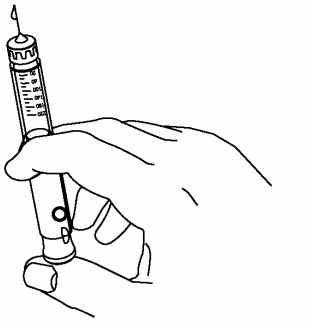
2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un “2” non appare nella finestrella di dosaggio.



4. Tenete la penna con l’ago rivolto verso l’alto e picchiettate delicatamente con il vostro dito sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d’aria presente risalga in superficie. Premete il pulsante di iniezione completamente e mantenete tale pressione per alcuni secondi. Ad indicare che il caricamento è terminato avvertirete o sentirete uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell’ago. Se l’insulina non appare, ripetete le operazioni sopra descritte fino alla comparsa dell’insulina.



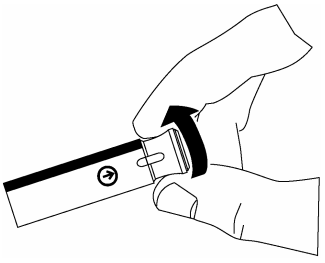
- Caricate sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ogni iniezione. Il mancato caricamento della penna può dare luogo alla selezione di una dose non adeguata.

II. Regolazione della dose

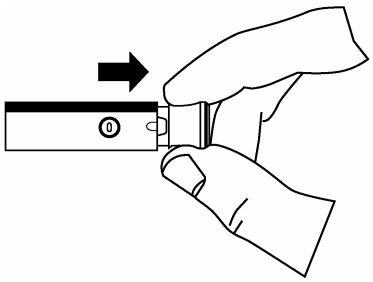
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.

- Non premete il pulsante di iniezione mentre state selezionando la vostra dose.

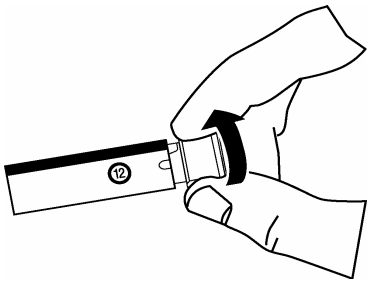
1. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente uno scatto o si vede la tacca allineata.



2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno “0” appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose appare nella finestrella di dosaggio. Se selezionate una dose eccessiva, ruotate indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta appare nella finestrella di dosaggio.



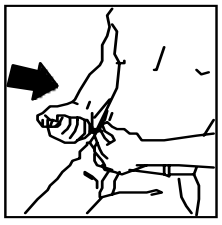
Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità di insulina rimaste nella cartuccia.

La mancata osservanza di queste istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.

III. Iniezione della dose

- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.*****

1. Lavatevi le mani e disinfettate la cute. Seguite la tecnica di iniezione consigliata dal vostro medico. Iniettatevi l’insulina premendo completamente il pulsante di iniezione e tenetelo premuto per 5 secondi prima di rimuovere l’ago dalla cute.



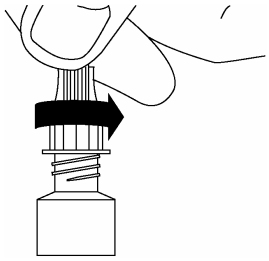
Dopo che vi siete iniettati la dose, nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔).

Ad indicare che l’iniezione è stata effettuata avvertirete o sentirete uno scatto.

- **Ogni volta che iniziate a premere il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.**

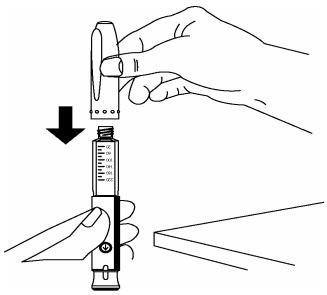
* Se avete selezionato o premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago o se l'ago è ostruito, leggete alla sezione Domande e Risposte.

2. Riposizionate il cappuccio esterno dell'ago e gettate via l'ago come vi ha insegnato il vostro medico.



3. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

4. Non conservate o non gettate la penna con l'ago inserito.



5. Iniezioni successive

Prima di usare nuovamente la penna, controllate sempre che il pulsante di iniezione sia completamente premuto e che la freccia sia visibile nella finestrella di dosaggio. Quindi procedete come descritto nella Preparazione della dose, nella Regolazione della dose e nell'Iniezione della dose.

- Usate sempre un ago nuovo per ogni iniezione.

Domande e Risposte

PROBLEMA	AZIONE
Avete selezionato una dose e premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago oppure l'insulina non fuoriesce dall'ago.	Per ottenere un dose adeguata dovete: - inserire un ago nuovo - premere completamente il pulsante di iniezione (anche se uno "0" appare nella finestrella di dosaggio) fino a quando nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔). - caricare la penna
Avete selezionato una dose errata (insufficiente od eccessiva).	Se non avete premuto il pulsante di iniezione, ruotate il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose. Se avete premuto il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.
Non riuscite a valutare la quantità di insulina rimasta nella cartuccia.	Tenete la penna con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione (la distanza tra ogni linea corrisponde a 20 unità) riportata sul contenitore della cartuccia di insulina indica una stima del numero di unità rimanenti. Questi numeri non devono essere utilizzati per calcolare la dose di insulina.
Non riuscite a selezionare una dose intera.	La penna vi impedirà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina che possono essere fornite dalla cartuccia. Se nella penna è rimasta una quantità di insulina inferiore ad una dose, potete: 1. Somministrarvi la quantità di insulina rimasta e poi utilizzare una nuova penna per iniettarvi la quantità di insulina mancante per completare la vostra dose; oppure 2. Somministrarvi l'intera dose utilizzando una nuova penna.
Al termine della somministrazione della dose non avvertite o sentite uno scatto.	Lo scatto al termine della somministrazione della dose dipende dalla velocità di iniezione, e può variare da un'iniezione all'altra. Per verificare che l'iniezione della dose è terminata, controllate l'effettiva comparsa di un diamante (◆) o di una freccia (➔) nella finestrella di dosaggio.

Note importanti

- **Leggete con attenzione le istruzioni prima di usare la penna.**
- La mancata osservanza delle istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.
- Inserite l'ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.
- Non condividete con altri la vostra penna.
- I numeri riportati sul contenitore della cartuccia di insulina indicano una stima della quantità di insulina rimasta nella cartuccia. Non usate questi numeri per calcolare la vostra dose di insulina.
- Tenete la penna fuori della portata e della vista dei bambini.
- Fate riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni sulla conservazione.
- Conservate la penna al riparo da temperature troppo calde o troppo fredde e dalla luce diretta del sole. Non utilizzate l'insulina che sia stata congelata.
- Non conservate la penna con l'ago inserito su di essa. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita di insulina dalla penna, la formazione di bolle d'aria, o l'intasamento dell'ago da parte di cristalli di insulina. Utilizzate un nuovo ago per ogni iniezione.
- Sbarazzatevi della penna vuota in maniera appropriata, con l'ago disinserito.
- Portate sempre con voi una penna in più, nel caso che la vostra penna vada perduta o risulti danneggiata.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte della persona cieca o delle persone che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di qualcuno addestrato ad un uso appropriato del prodotto.
- **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve avvenire solo a seguito di una supervisione medica.**

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

España: Lilly, S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

Ireland: Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

Italia: Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

Luxembourg/Luxemburg:. Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Nederland: Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 - 60 25 800

Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600

Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: 01256 315000

Foglio Illustrativo

Humalog NPL 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile
(Insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su Humalog NPL 100 U/ml Pen

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog NPL 100 U/ml Pen. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog NPL 100 U/ml Pen che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog NPL 100 U/ml Pen.

Cosa é Humalog NPL 100 U/ml Pen?

Questo medicinale si chiama Humalog NPL 100 U/ml Pen. Esso è una sospensione per iniezione sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. L'insulina lispro contenuta in Humalog NPL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile e ogni Humalog NPL contiene 300 unità (3 millilitri).
Humalog NPL contenuto nella vostra penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog NPL cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non potete riutilizzarla.

Humalog NPL contiene inoltre i seguenti eccipienti: protamina solfato, m-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico·7H2O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog NPL 100 U/ml Pen corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.

L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": essa é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog NPL 100 U/ml Pen é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

Perché dovete usare Humalog NPL?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog NPL sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzato per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog NPL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina regolare.

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog NPL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi Humalog NPL

Quando non assumere/usare Humalog NPL

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog NPL e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande è SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta2-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Guida di autoveicoli ed uso di macchinari

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

Istruzioni per l'uso di Humalog NPL

Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog NPL come insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog NPL sotto la cute. Non somministratevi il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog NPL deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog NPL 100 U/ml Pen

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare violentemente, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consultate il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Leggete le istruzioni su come usare la vostra penna per insulina pre-riempita e seguitele scrupolosamente. Di seguito riportiamo alcuni punti importanti.

- Usate sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).

- Eliminate eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste in la penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog NPL

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate accuratamente la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool; quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi è stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate per 5 secondi l'ago nella cute per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

Dopo l'iniezione

- Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione vi consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. Non condividete con altri i vostri aghi. Non condividete con altri la vostra penna. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive

- Ogni volta che usate una penna dovete utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, eliminate eventuali bolle d'aria. Potete accertarvi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non miscelate altre insuline nella vostra penna. Una volta che la penna è vuota, non riutilizzatela. Per favore sbarazzatevene con oculatezza. Il vostro farmacista, o il personale del centro antidiabetico vi diranno come fare.

Emergenze e sovradosaggi

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog NPL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso perdiate la penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero.

Possibili effetti collaterali durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (poco zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog NPL o di un'altra insulina;

- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;

- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;

- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);

- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog NPL o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che Humalog NPL vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia (modificazioni dello spessore della cute)

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.

Come conservare Humalog NPL 100 U/ml Pen

Conservate la penna in frigorifero a 2°C - 8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce del sole. Non congelatela. Conservate a temperatura ambiente (al di sotto dei 30°C) la penna che state utilizzando per un periodo fino a 21 giorni. Non conservate in frigorifero la penna che state usando. Conservate la medicina fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.

Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

Data di revisione di questo foglio illustrativo

Nota: il manuale per l'utilizzatore sarà stampato sul retro del foglio illustrativo. Eccezione: i fogli multi-lingue, che necessitano di un manuale per l'utilizzatore come opuscolo separato a causa dei limiti di spazio.

MANUALE PER L'UTILIZZATORE

Lilly

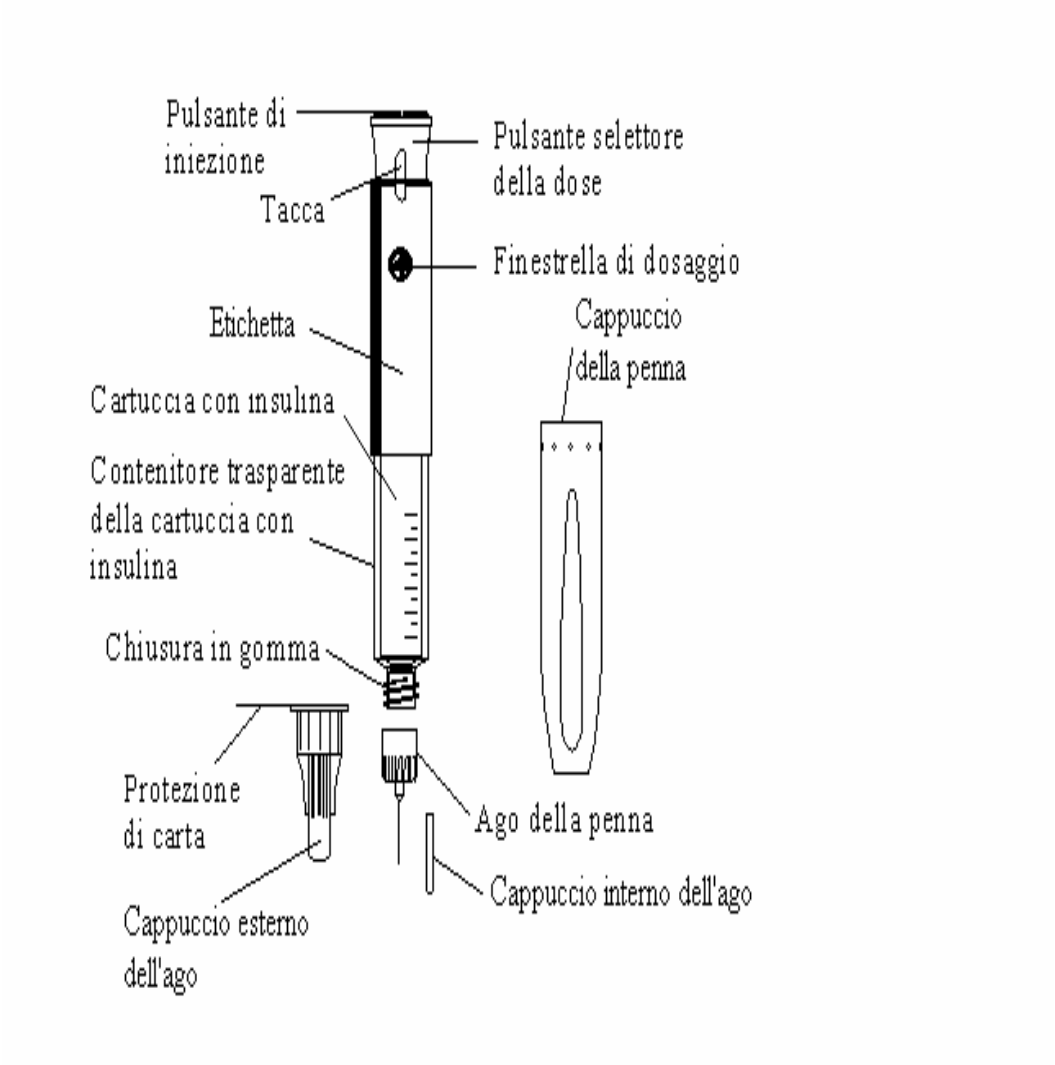
Istruzioni per l'uso

Leggete e seguite attentamente le seguenti istruzioni: la loro mancata osservanza può comportare una selezione inaccurata della dose di insulina.

Caratteristiche della penna

- Dispositivo a penna pre-riempito, multidose, contenente 300 unità di insulina
- Consente di somministrare fino a 60 unità di insulina per ogni dose, con incrementi unitari
- Di facile impiego, compatto

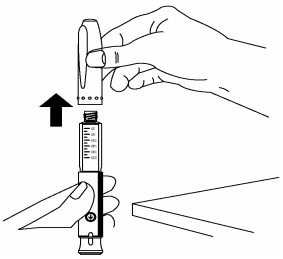
Componenti della penna



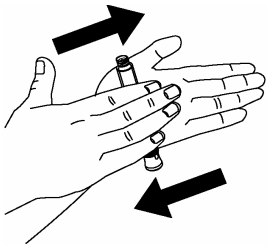
I. Preparazione della dose

1. Togliete il cappuccio dalla penna.

2. Controllate la penna preriempita per assicurarvi che essa contenga il tipo di insulina che vi è stato prescritto.

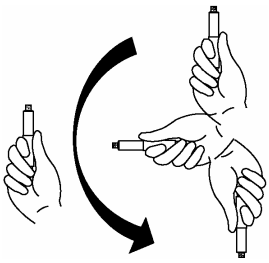


3. Se state usando le sospensioni di insulina (con aspetto torbido), ruotate la penna avanti e indietro tra i palmi delle mani per 10 volte.



4. Di seguito, capovolgete la penna su e giù per 10 volte fino a che l'insulina risulta uniformemente mescolata.

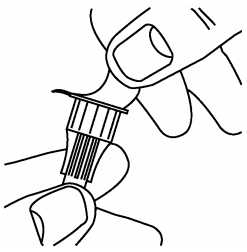
   Le cartucce contenenti le sospensioni di insulina con aspetto torbido sono provviste di una piccola biglia che agevola il mescolamento.



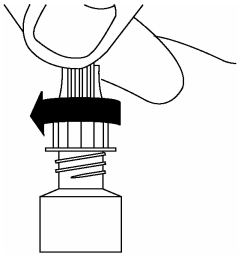
Inserimento dell'ago sulla penna.

1. Usate un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità della penna.

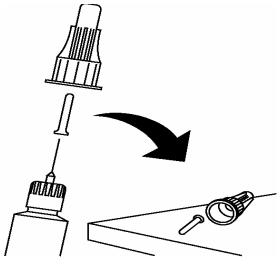
2. Rimuovete la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio.



3. Avvitate in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto.



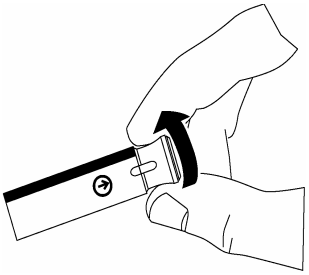
4. Tenete la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovetene prima il cappuccio esterno e poi quello interno. Conservate il cappuccio esterno dell'ago per la sua rimozione dalla penna.



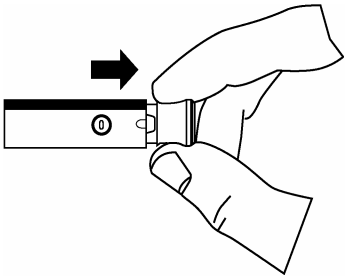
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.

Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

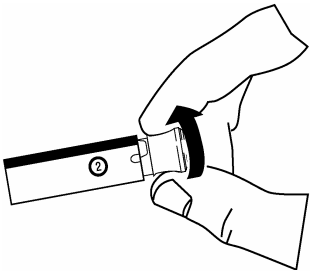
1. La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente la tacca o la si vede allineata.



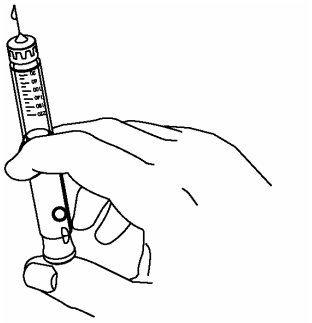
2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un “2” non appare nella finestrella di dosaggio.



4. Tenete la penna con l’ago rivolto verso l’alto e picchiettate delicatamente con il vostro dito sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d’aria presente risalga in superficie. Premete il pulsante di iniezione completamente e mantenete tale pressione per alcuni secondi. Ad indicare che il caricamento è terminato avvertirete o sentirete uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell’ago. Se l’insulina non appare, ripetete le operazioni sopra descritte fino alla comparsa dell’insulina.



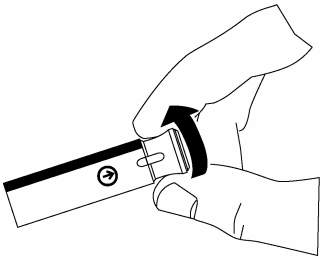
- Caricate sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ogni iniezione. Il mancato caricamento della penna può dare luogo alla selezione di una dose non adeguata.

II. Regolazione della dose

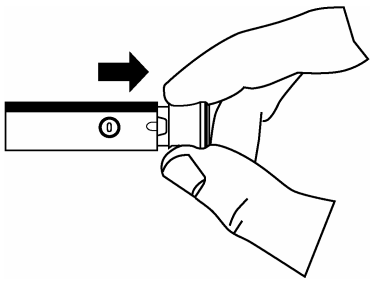
- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.

- Non premete il pulsante di iniezione mentre state selezionando la vostra dose.

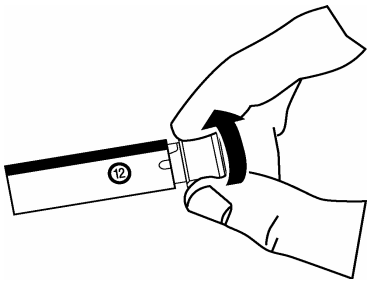
1. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia appare nella finestrella di dosaggio e si sente uno scatto o si vede la tacca allineata.



2. Tirate in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno “0” appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



3. Ruotate in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose appare nella finestrella di dosaggio. Se selezionate una dose eccessiva, ruotate indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta appare nella finestrella di dosaggio.



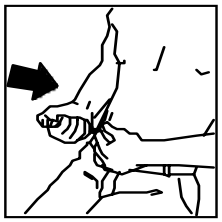
Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità di insulina rimaste nella cartuccia.

La mancata osservanza di queste istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.

III. Iniezione della dose

- Inserite sempre un ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l’iniezione della vostra dose di insulina.*****

1. Lavatevi le mani e disinfettate la cute. Seguite la tecnica di iniezione consigliata dal vostro medico. Iniettatevi l’insulina premendo completamente il pulsante di iniezione e tenetelo premuto per 5 secondi prima di rimuovere l’ago dalla cute.



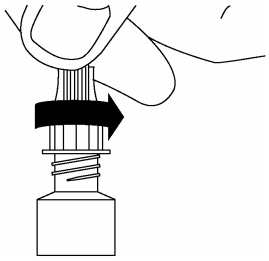
Dopo che vi siete iniettati la dose, nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔).

Ad indicare che l’iniezione è stata effettuata avvertirete o sentirete uno scatto.

- **Ogni volta che iniziate a premere il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.**

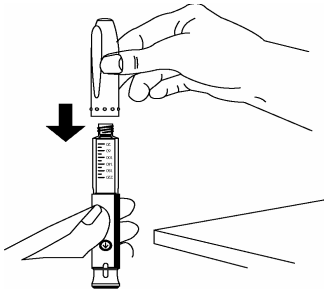
* Se avete selezionato o premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago o se l'ago è ostruito, leggete alla sezione Domande e Risposte.

2. Riposizionate il cappuccio esterno dell'ago e gettate via l'ago come vi ha insegnato il vostro medico.



3. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

4. Non conservate o non gettate la penna con l'ago inserito.



5. Iniezioni successive

Prima di usare nuovamente la penna, controllate sempre che il pulsante di iniezione sia completamente premuto e che la freccia sia visibile nella finestrella di dosaggio. Quindi procedete come descritto nella Preparazione della dose, nella Regolazione della dose e nell'Iniezione della dose.

- Usate sempre un ago nuovo per ogni iniezione.

Domande e Risposte

PROBLEMA	AZIONE
Avete selezionato una dose e premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago oppure l'insulina non fuoriesce dall'ago.	Per ottenere un dose adeguata dovete: - inserire un ago nuovo - premere completamente il pulsante di iniezione (anche se uno "0" appare nella finestrella di dosaggio) fino a quando nella finestrella di dosaggio apparirà il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (➔). - caricare la penna
Avete selezionato una dose errata (insufficiente od eccessiva).	Se non avete premuto il pulsante di iniezione, ruotate il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose. Se avete premuto il pulsante di iniezione, la regolazione della dose non deve essere modificata fino a che il pulsante di iniezione sia stato completamente premuto.
Non riuscite a valutare la quantità di insulina rimasta nella cartuccia.	Tenete la penna con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione (la distanza tra ogni linea corrisponde a 20 unità) riportata sul contenitore della cartuccia di insulina indica una stima del numero di unità rimanenti. Questi numeri non devono essere utilizzati per calcolare la dose di insulina.
Non riuscite a selezionare una dose intera.	La penna vi impedirà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina che possono essere fornite dalla cartuccia. Se nella penna è rimasta una quantità di insulina inferiore ad una dose, potete: 1. Somministrarvi la quantità di insulina rimasta e poi utilizzare una nuova penna per iniettarvi la quantità di insulina mancante per completare la vostra dose; oppure 2. Somministrarvi l'intera dose utilizzando una nuova penna.
Al termine della somministrazione della dose non avvertite o sentite uno scatto.	Lo scatto al termine della somministrazione della dose dipende dalla velocità di iniezione, e può variare da un'iniezione all'altra. Per verificare che l'iniezione della dose è terminata, controllate l'effettiva comparsa di un diamante (◆) o di una freccia (➔) nella finestrella di dosaggio.

Note importanti

- **Leggete con attenzione le istruzioni prima di usare la penna.**
- La mancata osservanza delle istruzioni può dare luogo alla selezione di una dose di insulina non adeguata.
- Inserite l'ago prima di effettuare il caricamento, la selezione e quindi l'iniezione della vostra dose di insulina.
- Non condividete con altri la vostra penna.
- I numeri riportati sul contenitore della cartuccia di insulina indicano una stima della quantità di insulina rimasta nella cartuccia. Non usate questi numeri per calcolare la vostra dose di insulina.
- Tenete la penna fuori della portata e della vista dei bambini.
- Fate riferimento al foglio illustrativo per le istruzioni sulla conservazione.
- Conservate la penna al riparo da temperature troppo calde o troppo fredde e dalla luce diretta del sole. Non utilizzate l'insulina che sia stata congelata.
- Non conservate la penna con l'ago inserito su di essa. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita di insulina dalla penna, la formazione di bolle d'aria, o l'intasamento dell'ago da parte di cristalli di insulina. Utilizzate un nuovo ago per ogni iniezione.
- Sbarazzatevi della penna vuota in maniera appropriata, con l'ago disinserito.
- Portate sempre con voi una penna in più, nel caso che la vostra penna vada perduta o risulti danneggiata.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte della persona cieca o delle persone che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di qualcuno addestrato ad un uso appropriato del prodotto.
- **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve avvenire solo a seguito di una supervisione medica.**

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Belgique/België/Belgien: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

Ελλάδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

España: Lilly, S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

France: Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

Ireland: Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

Italia: Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

Luxembourg/Luxemburg:. Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

Nederland: Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 - 60 25 800

Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600

Suomi/Finland: Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Sverige: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

United Kingdom: Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: 01256 315000